

Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей

REV - обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

Статья поступила 04.08.2021

Статья принята в печать 05.09.2021

УДК: 616.516.5-092:612.017.1

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Жестков А.В. входит в редакционную коллегию журнала

**А.В. Жестков, О.О. Побежимова**

ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, 18, Россия

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет», заслуженный деятель науки, ORCID ID 0000-0002-3960-830X, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Побежимова Ольга Олеговна, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет», ORCID ID 0000-0001-9593-4807, e-mail: immunolog-samara888@yandex.ru

Особое внимание уделяется атопическому дерматиту (АтД) как одному из наиболее ранних и частых клинических проявлений аллергии у детей. АтД — мультифакторное заболевание, развитие которого тесно связано с генетическими дефектами иммунного ответа и неблагоприятными воздействиями окружающей среды. Установлено, что действие этих факторов определяет темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста. Одним из таких факторов является нарушение микробиоты кишечника, которая играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в формировании атопии. Было показано, что у 80–95% больных АД отмечается дисбиоз кишечника, при этом наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост стафилококка. Применение современных молекулярно-генетических технологий позволило получить достаточно полные представления о числе, генетической неоднородности и сложности бактериальных компонентов микробиоты кишечника, в то время как клинические исследования показали значимость ее взаимодействий с организмом-хозяином в формировании различных форм патологии. Установлено, что микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганизмов, существующей как сбалансированная микроэкологическая система, в которой симбионтная микрофлора находится в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу, и относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека.

Кишечная микробиота, возможно, влияет на этиопатогенез, но точный механизм ее действия до сих пор неясен. Это живые микроорганизмы с иммуномодулирующим действием, которые стимулируют цитокины T_H1 и подавляют ответ T_H2 . Наиболее часто используемые пробиотики являются частью кишечной микрофлоры, включая лактобациллы, бифидобактерии и энтерококки.

Цель данной статьи: систематизировать имеющуюся на сегодняшний день информацию о влиянии состава микрофлоры кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунопатогенез, микробиота кишечника, пробиотики.

Для цитирования: Жестков АВ, Побежимова ОО. Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 4–11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

Influence of intestinal microbiota on the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

Received 04.08.2021

The article is accepted for publication 05.09.2021

There is no source of funding.

Conflict of interest: A.V. Zhestkov is a member of the editorial board.

A.V. Zhestkov, O.O. Pobezhimova

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russia Federation, 18 Gagarina str., 443079, Samara, Russian

Для корреспонденции:

Побежимова Ольга Олеговна, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет»,

ORCID ID 0000-0001-9593-4807,

Адрес: Россия, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, 18,

E-mail: immunologsamara888@yandex.ru

For correspondence:

Olga O. Pobezhimova, Graduate student of department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology Samara State Medical University,

ORCID ID 0000-0001-9593-4807,

Address: 18 Gagarina str., 443079, Samara, Russian,

E-mail: immunologsamara888@yandex.ru.

Zhestkov Alexander Viktorovich, MD, PhD, Professor, Chief of Department of Microbiology, Immunology and Allergology Samara State Medical University, ORCID ID 0000-0002-3960-830X, email: avzhestkov2015@yandex.ru.

Pobezhimova Olga Olegovna, graduate student of department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology Samara State Medical University, ORCID ID 0000-0001-9593-4807, email: ImmunologSamara888@yandex.ru.

Particular attention is paid to atopic dermatitis (AD) as one of the earliest and most frequent clinical manifestations of allergy in children. AD is a multifactorial disease, the development of which is closely related to genetic defects in the immune response and adverse environmental influences. It was found that the action of these factors determines the rate of development of AD, especially in young children. One of these factors is a violation of the intestinal microbiota, which plays an essential role in the development of the child's immune system and has a protective effect in the formation of atopy. It has been shown that 80-95% of patients with AD have intestinal dysbiosis, while, along with a deficiency of lactobacilli and bifidobacteria, there is an excessive growth of *Staphylococcus*.

The use of modern molecular genetics technologies made it possible to obtain a fairly complete understanding of the number, genetic heterogeneity and complexity of the bacterial components of the intestinal microbiota, while clinical studies have shown the importance of its interactions with the host organism in the formation of various forms of pathology. It has been established that the human intestinal microbiota is an evolutionary set of microorganisms that exists as a balanced microecological system in which the symbiotic microflora is in dynamic equilibrium, forms microbial associations that occupy a certain ecological niche in it, and is one of the most important factors affecting human health.

The gut microbiota plays an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis, which causes immunosuppression, but the exact mechanism of its action is still unclear. It is widely known that probiotics act on the immune system. These are living microorganisms with immunomodulatory effects that stimulate T_H1 cytokines and suppress T_H2 responses, which are being investigated for the treatment of several diseases. The most commonly used probiotics are part of the intestinal microflora such as lactobacilli, bifidobacteria and enterococci.

The purpose of this article: to systematize the information available today on the influence of the composition of the intestinal microflora on the immunopathogenesis of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, immunopathogenesis, intestinal microbiota, probiotics.

For citation: Zhestkov AV, Pobezhimova OO. Influence of intestinal microbiota on the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 4–11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, клинически характеризующееся зудом, сухостью кожи и высыпаниями [1].

АтД одно из самых распространенных аллергических заболеваний, которое встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. К настоящему времени распространенность АтД в Европе составляет 15,6%, в США — 17,2%, в Японии — 24%, в России — 30–35% [2].

Воспаление и зуд кожи, косметические дефекты, нарушения сна существенно снижают качество жизни пациента, являются психофизиологическим бременем не только для него, но и для всех членов семьи. Кроме того, АтД является первым проявлением «аллергического марша» и значимым фактором риска развития аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) у детей в будущем [3].

Молекулярные исследования, проведенные в последние годы, способствовали созданию новой концепции патогенеза АтД, включающей триаду ведущих механизмов: генетическая предрасположенность к атопии, нарушения целостно-

сти эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [4].

В последнее время ученые пытаются установить значимость нарушений микробиоты кишечника как облигатных факторов, определяющих темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста [5].

Микробиом кишечника играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием при формировании атопии [6]. Так, установлено, что у 80–95% больных АтД отмечаются нарушения микробиоты кишечника, при этом наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. Coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* и др., что в свою очередь приводит к повышенной колонизации *Staphylococcus aureus*. Колонизация золотистым стафилококком и наличие грибковой инфекции (*Candida albicans*) способствуют активации T_H17 , что увеличивает тяжесть течения АтД [7].

Состав и численность кишечной микробиоты зависят от отдела пищеварительного тракта. В желудке обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадцати-

типерстной кишке количество микроорганизмов не превышает 10⁵ клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10⁴ до 10⁷ клеток на 1 мл содержимого кишки. Микробиота толстой кишки представлена в основном анаэробными бактериями — общее количество анаэробов достигает 10¹³ клеток на 1 мл содержимого кишки, что составляет почти 90 % всех микроорганизмов в толстой кишке, которые представлены кишечной палочкой с нормальными ферментативными свойствами, бифидобактериями и лактобактериями [8]. Последние научные данные свидетельствуют о том, что лактобактерии обеспечивают колониальную резистентность биотопа, выделяют бактериоцины, препятствуют колонизации патогенной и подавляют размножение условно-патогенной флоры. При этом преобладают виды *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis*, *Bifidobacterium longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* [9].

По локализации различают пристеночную (мукозную) и внутрипросветную микрофлору. Пристеночной микрофлоры в 6 раз больше, чем внутрипросветной. Аэробные бактерии составляют сопутствующую (факультативную) микрофлору толстой кишки, а стафилококки, клостридии, протей, грибы рода *Candida* — остаточную (транзиторную). На факультативную микрофлору приходится 9,5 %, на транзиторную — 0,5 % микроорганизмов [10].

Микробиота кишечника и ее компоненты (липополисахариды, пептидогликаны, суперантигены, бактериальные ДНК) способны стимулировать врожденный и адаптивный иммунитет, иммунную защиту и ограничивать развитие воспалительных реакций. При этом реализуется особый тип регуляции экспрессии генов бактерий, зависящий от плотности их популяции, так называемая «Чувство кворума» (Quorum Sensing (QS)). С помощью сигнальных молекул QS систем происходит межклеточная коммуникация бактерий в популяциях, обеспечивающая координированный ответ бактерий на изменение условий среды [11].

Кишечная микрофлора играет ключевую роль в формировании и функционировании иммунной системы, влияя на течение иммунопатологических процессов во всех органах и тканях [12].

Известно, что многочисленные бактерии, населяющие кишечник, в частности *Bacteroides fragilis*, *Faecalis bacterium prausnitzii*, и бактерии, принадлежащие к кластерам *Clostridium* IV и XI, через различные механизмы оказывают модулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки, продуцирующие про- и противовоспалительные цитокины, в различных органах и тканях, включая кожу [13].

Продуцируемые кишечными бактериями короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), особенно бутират, подавляют иммунные реакции, снижая пролиферацию клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, их миграцию и адгезию. За счет торможения гистондеацетилазы и инактивации передачи сигналов NF-κВ/КЖК регулируют как активацию, так и апоптоз иммунных клеток. С другой стороны, ингибирование гистондеацетилазы способствует пролиферации регуляторных клеток, участвующих в различных физиологических процессах в коже, включая регуляцию роста волосяного фолликула, дифференцировку клеток и заживление ран. Также показано, что кишечный микробиоценоз может определять физиологические и патологические процессы в коже, регулируя иммунный ответ через транслокацию кишечных бактерий и их метаболитов непосредственно в кожу. В случае повышения проницаемости кишечных барьеров находящиеся там бактерии, а также их метаболиты попадают в кровоток, достигают кожи и могут влиять на ее гомеостаз [14].

Кишечный микробиом, существенно влияет на микробиом кожи. КЖК, синтезируемые кишечной микрофлорой, в частности пропионат, ацетат и бутират, играют ключевую роль в определении микробиомного профиля кожи, влияя на механизмы иммунной защиты. Микроорганизмы рода *Propionibacterium*, например, способны в значительных количествах продуцировать КЖК, преимущественно ацетат и пропионат, которые, в свою очередь, проявляют выраженный антимикробный эффект в коже в отношении наиболее распространенных штаммов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. В то же время *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, хорошо изученные кожные комменсальные микроорганизмы, в меньшей степени подвержены влиянию КЖК по сравнению с другими представителями кожной микрофлоры [15].

В ряде исследований была продемонстрирована связь между нарушением состава кишечной микрофлоры (кишечным дисбиозом) и АТД. В частности, применение метагеномного анализа образцов стула у пациентов с АТД продемонстрировало значительное снижение численности *F. prausnitzii* этих больных по сравнению с контрольной группой. Параллельно наблюдалось снижение продукции КЖК кишечной микрофлорой у пациентов с АТД. Авторы подчеркивают наличие связи между уменьшением численности *F. prausnitzii*, с одной стороны, и нарушением эпителиального барьера и вторично возникающим воспалением — с другой. В свою очередь, нарушение кишечного барьера на фоне дисбиоза способствует проникновению антигенов, микробов и их токсинов в кровоток и взаимодействию их с тканями-мишенями, включая кожу, где они запускают или усиливают иммунные реакции, приводящие к дальнейшему повреждению тканей [16].

В последние годы появились дополнительные данные о благоприятном влиянии изменения состава микробиоты кишечника на течение АТД, путем добавления к лечению пробиотиков [17].

Пробиотики модулируют общий микробиом и иммунный статус, улучшая кишечный барьер; эти эффекты могут быть ответственны за снижение тяжести аллергических явлений и атопического дерматита [18].

Пробиотик — это функциональный пищевой ингредиент в виде полезных для человека непатогенных и нетоксикогенных живых микроорганизмов, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу в виде препаратов или в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате нормализации состава и повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника.

Наиболее сильные доказательства их эффективности связаны с использованием пробиотиков для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы [19].

Пробиотики действуют на экосистему ЖКТ, влияя на иммунные механизмы в слизистой оболочке, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя продукты метаболического обмена и коммуницируя с клетками хозяина посредством химических сигналов. Эти механизмы могут приводить к антагонизму с потенциальными патогенами,

улучшению среды ЖКТ, укреплению желудочно-кишечного барьера, отрицательной обратной связи с воспалением и обратной связи с иммунным ответом на антигенные вызовы. Предположительно именно эти феномены дают положительные эффекты, включающие снижение частоты и тяжести диареи, при которой пробиотики применяются чаще всего [20].

Иммунологические эффекты пробиотиков:

- активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В-лимфоцитам и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А как местно, так и системно;
- модулируют цитокиновый профиль;
- вызывают толерантность к пищевым антигенам.

Неиммунологические эффекты пробиотиков:

- способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами;
- изменяют местное рН для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов;
- вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов;
- уничтожают супероксидные радикалы;
- стимулируют эпителиальную продукцию муцина;
- усиливают кишечную барьерную функцию;
- конкурируют с патогенами за адгезию;
- модифицируют исходящие из патогенов токсины [21].

На сегодняшний день фармакологическое лечение атопического дерматита далеко от идеала, имеет ряд ограничений и постоянно требует новых подходов. Теория о том, что соответствующая колонизация кишечными бактериями в младенчестве влияет на развитие иммунной системы, подтолкнула к многочисленным клиническим испытаниям, в которых оценивалась эффективность добавок с пробиотиками для профилактики и лечения АТД у детей [22].

Исчерпывающие доказательства полезности пробиотиков отсутствуют, а имеющиеся результаты исследований противоречивы. Лечение атопического дерматита пробиотиками широко изучается также спротиворечивыми результатами [23].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

По заключению Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), в настоящее вре-

мя отсутствуют доказательства эффективности применения пробиотиков для лечения диареи путешественников, для поддержания здоровья полости рта, для профилактики и лечения экземы и других заболеваний кожи, а также для лечения урологических заболеваний, поддержания микрофлоры влагалища, а также для предотвращения аллергии у детей и взрослых [24].

По данным ученых N. B. Rutten и D. M. Gorissen с соавт. (2015), перинатальный прием пробиотической смеси, состоящей из *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52 и *Lc. Lactis* W58, детьми с высоким риском атопического заболевания оказывал незначительное влияние на состав кишечной микробиоты в течение периода приема добавок. Никаких длительных различий выявлено не было. Независимо от вмешательства или статуса атопического заболевания у детей с течением времени наблюдалась общая микробиота, определяемая возрастом, которая продолжала развиваться между двумя и шестью годами [25].

В результате определения клинического эффекта пробиотиков при лечении АТД у детей учеными Mutong Zhao, Chunping Shen, Lin Ma (2017) был сделан вывод, что пробиотики могут быть вариантом лечения АТД, особенно при умеренной и тяжелой степени тяжести заболевания. Лечение смесью различных видов бактерий или видов *Lactobacillus* показало большую пользу, чем лечение только видами *Bifidobacterium* [26].

В результате 5 рандомизированных контролируемых испытаний, на предмет необходимости участия пробиотиков в лечении АТД, учеными Anisa Z. Zaidi, Sophie E. Moore, Sandra G. Ocala (2021) был сделан общий вывод, что из всех включенных исследований 4 не показали клинически значимых улучшений в использовании пробиотиков для лечения экземы у детей, поскольку они не прошли минимальную клинически значимую разницу (MCID) тяжести экземы, определенную с помощью SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Добавление пробиотиков при лечении АТД у детей не показывает клинически значимых различий по сравнению со стандартным лечением в снижении тяжести АТД [27].

По мнению ученых Emilia Rusu, Georgiana Enake и соавт. (2019), пробиотики необходимо добавлять к основному лечению АТД. Для видимого положительного результата от лечения пробиотиками необходимо их принимать в течение

не менее 8 недель. Прием пробиотиков улучшает кишечный барьер, в результате чего снижается кишечная проницаемость, улучшается состав общего микробиома и как следствие этого усиливается иммунный статус у больных АТД. Пробиотики ответственны за уменьшение аллергических явлений и тяжести атопического дерматита [28].

Ученые Wen Jiang, Bing Ni и соавт. (2020) считают, что вмешательства с пробиотиками потенциально снижают частоту и облегчают симптомы АТД у детей, особенно при лечении младенцев и детей в возрасте ≥ 1 года с АТД. Вмешательства с использованием пробиотиков смешанного штамма, как правило, имеют лучший профилактический и лечебный эффект. Оказалось, что пробиотики, вводимые только младенцам, оказывают отрицательный профилактический эффект. Различная продолжительность вмешательства также может повлиять на клинические результаты [29].

В соответствии с мнением ученых Julio Plaza Diaz, Francisco Javier Ruiz-Ojeda, Mercedes Gil Campos, Angel Gil (2019), развитие иммунной системы ребенка имеет тенденцию быть направленным на фенотип T-helper 2 (T_H2) у младенцев. Чтобы предотвратить развитие детских аллергических/атопических заболеваний, незрелые T_H2 -доминантные неонатальные реакции должны подвергаться созреванию, обусловленному окружающей средой, через микробный контакт в раннем постнатальном периоде. Молочнокислые бактерии и бифидобактерии чаще встречаются в составе кишечной флоры неаллергичных детей. Эпидемиологические данные также показали, что у детей с атопией кишечная флора отличается от здоровых детей. Пробиотики — это живые микробы, способствующие укреплению здоровья, которые могут изменять популяции кишечных микробов таким образом, чтобы приносить пользу хозяину; обнаружено, что повышенное присутствие пробиотических бактерий в кишечной микробиоте коррелирует с защитой от атопии. Необходимо рекомендовать добавление пробиотиков в пищу для профилактики и лечения аллергических заболеваний, особенно атопического дерматита. Прием пробиотиков приводит к клиническим улучшениям, особенно при аллергическом рините и IgE-сенситизированном АТД [30].

Ученые Christine Zone, Mark Underwood (2018) полагают, что колонизация кишечника новорожденного полезными бактериями важна для соз-

дания и поддержания слизистого барьера, таким образом, защищая новорожденного от кишечных патогенов, местного и системного воспаления. На микробиом новорожденного влияют диета младенца, окружающая среда и микробиом матери. Дисбиоз во время беременности увеличивает риск преэклампсии, диабета, инфекции, преждевременных родов и более поздней детской атопии. Дисбактериоз кишечника новорожденных играет важную роль в возникновении колик у доношенных детей, в болезненных процессах, от которых страдают недоношенные дети, включая некротический энтероколит и сепсис, а также в отдаленных исходах новорожденных. Назначение энтеральных пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков во время беременности, кормления грудью и новорожденным необходимо для поддержания баланса общего микробиома, улучшения иммунного статуса и снижения вероятности возникновения АТД у детей [31].

По мнению ученых Monika Marcinkowska, Agnieszka Zagorska и соавт. (2018), у детей, получающих пробиотики, в ответ на введение энтеротоксина β -стафилококка отмечается снижение выработки IL-5 и TGF- β и низкие ответы IL-10 на введение столбнячного анатоксина. Однако не выявляется значительного воздействия пробиотиков на ответы Т-хелперных клеток типа 1 (T_H1) или типа 2 (T_H2) на аллергены или другие стимулы. Единственные другие наблюдаемые эффекты от приема пробиотиков заключаются в снижении чувствительности TNF- α и IL-10 к клещам домашней пыли [32].

Lin Li, Zhen Han и соавт. (2019) пришли к выводу, что добавление пробиотиков как в пренатальном, так и в послеродовом периоде снижает

частоту возникновения АТД у младенцев и детей. Наши результаты показывают, что начало лечения пробиотиками во время беременности и продолжение в течение первых 6 месяцев жизни младенца полезно для снижения риска возникновения АТД и для уменьшения клинических проявлений, степени тяжести и частоты рецидивов АТД [33].

ВЫВОДЫ

- 1) Атопический дерматит (АТД) представляет собой хроническое, наследственно обусловленное аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат генетическая предрасположенность к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже.
- 2) Кишечная микрофлора играет ключевую роль в формировании и функционировании иммунной системы, влияя на течение иммунопатологических процессов во всех органах и тканях.
- 3) Нарушение кишечного барьера на фоне дисбиоза способствует проникновению антигенов, микробов и их токсинов в кровотоки и взаимодействию их с тканями-мишенями, включая кожу, где они запускают или усиливают иммунные реакции, приводящие к дальнейшему повреждению тканей.
- 4) Использование пробиотических добавок может изменить состав кишечной флоры детей, впоследствии модулируя реактивность иммунной системы.
- 5) Эффекты введения пробиотиков для профилактики/лечения аллергических заболеваний и, в частности, АТД все еще противоречивы, и потому нельзя дать окончательных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мирзоян ВЛ, Разнатовский КИ, Монахов КН. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 64 с. [Mirzoyan VL, Raznatovskii KI, Monakhov KN. Atopicheskii dermatit. Algoritmi diagnostiki i lechenia: uchebnoe posobie. SPb.: SZGMUim. I.I. Mechnikova, 2018. 64p. (In Russ.)]
2. Общероссийская общественная организация «РОДВК», «РААКИ», «СПР». Клинические рекомендации 2020. Атопический дерматит. [Obcherossiskaya obchestvennaya organizaciya «RODVK», «RAAKI», «SPR». Klinicheskie rekomendacii 2020. Atopicheskii dermatit. (In Russ.)]
3. Мигачева НБ. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста г. Самары. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019; 3 (58): с. 38–44. [Migacheva NB. Rasprostranennost atopicheskogo dermatita u detey shkol'nogo vozrasta g. Samara. Allergologia i immunologia v pediatrii. 2019; 3 (58): p. 38–44. (In Russ.)]
4. Козин ВМ, Козина ЮВ. Клиническая дерматология: учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ, 2020. 182 с. [Kozin VM, Kozina UV. Klinicheskaya dermatologia: uchebno-metodicheskoe posobie. Vitebsk: VGMU, 2020. 182 p. (In Russ.)]

5. Peter Yip Fung Chun, Heather Lehman. Current and future monoclonal antibodies in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy and Immunology Clinical Reviews*. 2020; 59 (2): 208 p. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08802-9>.
6. Мухортых ВА. Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке эффективности комплексной терапии пищевой аллергии у детей: дисс. ... канд. мед.наук. М., 2021. С. 30–32. [Mukhortikh VA. Biomarkeri kletocnogo i mukozalnogo immuniteta v ocenke effektivnosti kompleksnoi terapii pischevoi allergii u detei: diss. ... kan.med.nauk. M., 2021.P. 30–32. (InRuss.)]
7. Jennifer B. Mancuso, Stephanie S. Lee, Amy S. Paller, Yukihiro Ohya, Lawrence F. Eichenfield. Management of severe atopic dermatitis in children. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice*. 2021; 9 (4): 1462. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.017>.
8. Bo Yan, Yingqi Chen, Catherine Stanton, R Paul Ross, Yuan-Kun Li, Jianxin Zhao, Hao Zhang, Wei Chen. Species-level composition of bifidobacteria and lactobacilli and diversity of intestinal microbiota in infants up to 6 weeks of age. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (13): 3036. <https://doi.org/10.3390/ijms20133306>.
9. Ian M. Sims, Gerald W. Tannock. Galacto- and fructooligosaccharides used for the growth in cocultures of bifidobacteria species characteristic of the intestines of infants. *J Applied and Environmental Microbiol*. 2020; 86 (11): 214. <https://doi.org/10.1128/AEM.00214-20>.
10. Salvucci E. Superorganism of the human microbiome and its modulation to restore health. *International Journal of Food Science and Nutrition*. 2019; 70 (7): 781. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1580682>.
11. William E Ruff, Teri M. Grayling, Martin A. Kriegel. Host-Microbiota Interaction in Immune-Mediated Diseases. *J Surveys of nature. Microbiota*. 2020; 18 (9): 521. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0367-2>.
12. Li-Na Dong, Mu Wang, Jian Guo, Jun-Ping Wang. Role of gut microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132 (13): 1610. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000290>.
13. Maran L. Sprouse, Nicholas Bates, Christa M Felix, Xin-Jung Joyce Wu. Influence of gut microbiota on gut autoimmunity: a focus on T-lymphocytes. *J Immunology*. 2019; 156 (4): 305. DOI: 10.1111/imm.13037.
14. Christa M. Felix, Sheha Tahsin, Xin-Jung Joyce Wu. Host-Microbiota Interaction in Mediating Immune Disorders. *J Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018; 1417(1): 57. <https://doi.org/10.1111/nyas.13508>.
15. Taichi Suzuki, Ruth I Lei. The role of microbiota in human genetic adaptation. *J Science (New York)*. 2020; 370 (6521): 82. <https://doi.org/10.1126/science.aaz6827>.
16. Paula Karasi, Sylvia Maria Rasedo, Claudine Jacot, Anne Marie Ely, Maria de Los Angeles Serradell, Maria C. Urdachi. *Enterococcus durans* EP1 is a promising anti-inflammatory probiotic capable of stimulating sIgA and increasing *Faecalibacterium prausnitzii* abundance. *J The boundaries of immunology*. 2017; 8(1): 88. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00088>
17. Arika Mustafa, Muhammad Ibrahim, Muhammad Asif Rashid, Sumaira Kanwal, Annam Hussein, Asma Sami, Raza Ahmed, Zhu Bo. Genome-wide analysis of four strains of the *Enterobacter cloacae* complex type: understanding the virulence and adaptation of the niche. *J Scientific representative*. 2020; 10 (1): 8150. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65001-4>.
18. Ok-Jin Park, Yongkag Kwon, Chaeyeon Park, Yoon Joo Seo, Park Tae Hwan, Songho Jung, Jintek Im, Chulhui Yun, Seung Hyun Han. *Streptococcus gordonii*: pathogenesis and host response to components of its cell wall. *J Microorganisms*. 2020; 8 (12): 1852. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121852>.
19. Anshu Babbar, Venkatesan Naveen Kumar, Rene Bergmann, Israel Barrantes, Dietmar H. Pieper, Andreas Itzek, D. Patrick Nietzsche-Schmitz. Members of a new subgroup of *Streptococcus anginosus* possess virulence-related genes previously seen in *Streptococcus pyogenes*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2017; 307(3): 174. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.02.002>.
20. Fatima Bavani, Carrie Northcott, Lisa Beck, Wilfred R. Sleep Disorders and Atopic Dermatitis: Relationship, Assessment and Treatment. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice*. 2021; 9 (4): 1488. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.007>.
21. Monica Celest, Katarzyna Walczak, Tomas Plech. A new look at the potential role of AhR tryptophan ligands in physiological and pathological skin processes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (3): 1104. <https://doi.org/10.3390/ijms22031104>.
22. Justine Fenner, Nanette B. Silverberg. Oral supplements for atopic dermatitis. *J Dermatology clinics*. 2018; 36(5): 653. <https://doi.org/10.1016/j.clinidermatol.2018.05.010>.
23. Simona Sestito, Enza D'Auria, Maria Elisabetta Baldassarre, Silvia Salvatore, Valeria Tallarico, Ettore Stefanelli, Flora Tarsitano, Daniela Concolino, Licia Pensabene. The role of prebiotics and probiotics in the prevention of allergic diseases in infants. *J The boundaries of pediatrics*. 2020; 1 (5): 546. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.583946>.

24. Dagmar Simon, Andreas Wollenberg, Harald Renz, Hans-Uwe Simon. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *J International Archives of Allergy and Immunology*. 2019; 178 (3): 207. <https://doi.org/10.1159/000497383>.
25. Rutten NB, Gorissen DM, Ek A, Niers LEM, Fliieger AM, Besseling-van der Vaart I, Budding AE, Savelkoul PNM, van der Ent SK, Rijkers GT. Long-term development of gut microbiota composition in atopic children: effects of probiotics. *J PloS One*. 2018; 11(8): 501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137681>.
26. Mutong Zhao, Chunping Shen, Lin Ma. Efficacy of probiotic treatment for atopic dermatitis, approaching infants: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatology*. 2018; 57 (6): 635. <https://doi.org/10.1111/ijd.13873>.
27. Anisa Z. Zaidi, Sophie E. Moore, Sandra G. Ocala. Effects of maternal nutritional supplements during pregnancy and lactation on the infant's gut or breast milk microbiota: a systematic review. *J Nutrients*. 2021; 13 (4): 1137. <https://doi.org/10.3390/nu13041137>.
28. Emilia Rusu, Georgiana Enake, RalucaKursaru, Alexandra Aleksescu, RalucaRadu, OanaOnila, Theodora Cavallioti, Florin Rusu, Michaela Posei, Mariana Ginga, Gabriela Radulyan. Prebiotics and probiotics for atopic dermatitis. *J Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 18 (2): 926. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7678>.
29. Wen Jiang, Bing Ni, Zhiyu Liu, Xuan Liu, WangqinXie, Irene XY Wu, Xingli Li. The role of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatric drugs*. 2020; 22 (5): 535. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00410-6>.
30. Julio Plaza Diaz, Francisco Javier Ruiz-Ojeda, Mercedes Gil Campos, Angel Gil. Mechanisms of action of probiotics. *J Advances in Nutrition*. 2019; 10 (1): 49. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
31. Christine Zone, Mark Underwood. Prenatal and postpartum administration of prebiotics and probiotics. *J Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22 (5): 284. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.002>.
32. Monika Marcinkowska, Agnieszka Zagurska, Nikola Faikis, Marcin Kolaczowski, Pavel Pasco. Overview of Probiotic Supplements and Topical Application for the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. *J Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2018; 19 (10): 827. <https://doi.org/10.2174/1389201019666181008113149>.
33. Lin Li, Zhen Han, Xiaoping Niu, Guozheng Zhang, YuliangJia, Shungo Zhang, Chii He. Probiotic Supplements to Prevent Atopic Dermatitis in Infants and Children. *J American Journal of Clinical Dermatology*. 2019; 20 (3): 367. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0404-3>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Жестков А. В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Побежимова О. О. — сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.